

유전성 대장암

분당서울대학교병원 외과

김 덕 우

Hereditary Colorectal Cancer

Duck-Woo Kim

Department of Surgery, Seoul National University Bundang Hospital

Colorectal cancer is one of the most steeply increasing malignancies in Korea. Among 398,824 new patients recorded by the Korea Central Cancer Registry between 2003 and 2005, 47,915 cases involved colorectal cancers, accounting for 12.0 % of all malignancies. In 2002, total number of colorectal cancer cases had accounted for 11.2 % of all malignancies. Hereditary syndromes are the source of approximately 5% to 15% of overall colorectal cancer cases. Hereditary colorectal cancers are divided into two types: hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC), and cancers associated with hereditary colorectal polyposis, including familial adenomatous polyposis (FAP), Peutz-Jeghers syndrome, juvenile polyposis, and the recently reported *hMut YH (MYH)*-associated polyposis (MAP). Hereditary colorectal cancers have unique clinical features distinct from sporadic cancer because these are due to germline mutations of the causative genes; (i) early age-of-onset of cancer, (ii) frequent association with synchronous or metachronous tumors, (iii) frequent association with extracolonic manifestations. The management strategy for patients with hereditary colorectal cancer is quite different from that for sporadic cancer. Furthermore, screening, genetic counseling, and surveillance for at-risk familial member are also important. A well-organized registry can play a central role in the surveillance and management of families affected by hereditary colorectal cancers. Here, we discuss each type of hereditary colorectal cancer, focusing on the clinical and genetic characteristics, management, genetic screening, and surveillance.

Key Words: Familial adenomatous polyposis, Hereditary colorectal cancer, Hereditary nonpolyposis colorectal cancer, Juvenile polyposis, *MYH*-associated polyposis, Peutz-Jegher syndrome

서 론

대장암은 그 발생에 있어 가장 급격하게 증가하고 있는 암종의 하나로 2003-2005년 국가 암 발생 통계에 의하면 남자의 경우 27,640명, 여자 20,275명의 환자가 새로 발생하였다. 인구 10만 명 당 발생률로 보면 남자의 경우 37.9명, 여자의 경우 28.0명으로 남녀 모두 우리나라에서 발생률 4위의 암종이다¹⁾. 대장암의 발생에는 환경적 요소, 특히 식이요소가 가장 중요한 것으로 알려져 있는데, 섬유소 부족, 동물성 지방의 과다 섭취,

접 수: 2010년 6월 6일

수정본접수: 2010년 6월 22일

게재승인일: 2010년 6월 25일

게재일: 2010년 6월 30일

책임저자: 김덕우

우463-707 경기도 성남시 분당구 구미동 300

분당서울대학교병원 외과

Tel: 031)787-7101, Fax: 031)787-4055

E-mail: kdw@snuhb.org

야채 섭취 부족 등이 고위험 인자로 거론된다. 또한 가족력이 있는 경우 대장암 발생 위험이 증가함은 잘 알려져 있는데, 가계 내 1대 관계(부모, 자식, 형제)인 구성원 1명이 대장암인 경우 대장암 발생 위험은 그렇지 않은 사람에 비해 2.3배, 2명이상이 대장암인 경우는 4.3배까지 증가한다²⁾. 전체 대장암 환자의 약 5-15%는 유전적 요인에 의해 발생하는데, 이와 같이 원인유전자는 아직 명확하지 않으나 가족력 등을 고려할 때 유전적 경향을 보이는 가족성 대장암이 약 10%를 차지하고, 원인유전자가 비교적 잘 밝혀진 유전성 대장암은 전체 대장암의 약 5%를 차지한다(Fig. 1).

유전성 대장암은 크게 유전성 비용종증 대장암(hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC)과 유전성 용종 증후군(hereditary polyposis syndrome)에서 발생하는 대장암으로 나눌 수 있다. 유전성 용종 증후군에 해당하는 질환으로는 가장 대표적인 가족성 용종증(familial adenomatous polyposis, FAP)을 비롯하여, 포이즈-예거 증후군(Peutz-Jegher syndrome), 유년기 용종증(juvenile polyposis), MYH 연관 용종증 등이 있다(Table 1).

유전성 비용종증 대장암

유전성 대장암은 전체 대장암의 약 5% 정도를 차지하는 데, 이 중 유전성 비용종증 대장암이 가장 흔하며 전체 대장암의 약 2-3%를 차지한다³⁾. 유전성 비용종증 대장암은 복제실수 교정유전자(mismatch repair gene, MMR)의 결함으로 발생하며, 임상적으로는 한 가계 내에 여러 명의 대장암 환자가 발생하고, 조기 발생하는 대장암을 특징으로 한다. 대장암의 경우

비교적 조기 발병하고, 비만곡부 근위부에 많이 발생하며, 동시성 및 이시성 대장암의 발생이 높다. 이 외에도 자궁내막암, 난소암, 소장암, 요관암, 신우암의 발생 위험이 높다⁴⁾.

1. 유전적 특성

세포가 기능의 항상성을 유지하고 정확히 분열 복제하기 위해서는 DNA 복제 과정 중 일어나는 오류를 교정하는 단백질이 필수적이다. 복제실수 교정유전자가 이러한 단백질을 만들고 이들이 정상적으로 작용함으로써 유전 정보의 항상성을 유지하게 된다. 복제실수 교정유전자의 배선돌연변이(germline mutation)가 유전성 비용종증 대장암을 일으키는 것으로 밝혀졌으며 현재까지 약 400 종류의 다른 돌연변이가 보고되었다. 그러나 복제실수 교정유전자의 배선돌연변이는 전체 유전성 비용종증 대장암 중 약 50%에서만 발견된다²⁾. *hMLH1*, *hMSH2* 유전자의 돌연변이가 가장 흔하여 전체 환자 중 약 26-30%가 *hMSH2* 유전자, 15-22%가 *hMLH1* 유전자에서 배선돌연변이가 발견되고, 그 다음으로 *hMSH6* 유전자에서 발견된다. *hPMS2*, *hPMS1*, *hMLH3* 유전자의 돌연변이는 매우 드문 것으로 알려져 있다. 복제실수 교정에 관계하는 단백질인 exonuclease 1 (EXO1), DNA polymerase와의 연관성은 아직 명확하지 않다.

유전성 비용종증 대장암 환자의 암 조직 DNA를 정상 조직 DNA와 비교해보면, 현미부수체(microsatellite)의 길이가 짧아지거나 길어지는 것을 발견할 수 있는데, 이를 현미부수체 불안정성(microsatellite instability)이라고 한다⁶⁾. 현미부수체 불안정성은 유전성 비용종증 대장암에서 아주 특징적인 현상이므로 유전성 비용종증 대장암을 찾아내는 데에 매우 중

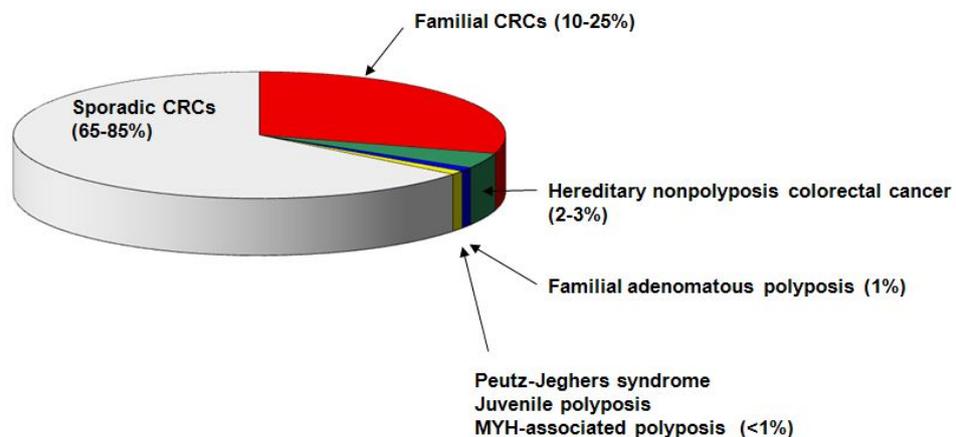


Fig. 1. Hereditary colorectal cancer.

요하다.

유전성 비용종증 대장암의 암 발생기전은 현미부수체 불안정성과 복제실수기전으로 설명할 수 있으며, 산발성 대장암의 약 15-25%에서도 이와 같은 암 발생기전에 의하여 암이 발생한다⁷⁾. 그러나 유전성 비용종증 대장암의 경우에는 이미 한 쪽 대립유전자에 복제실수 교정유전자의 배선돌연변이를 가지고 있어 나머지 한 쪽에만 돌연변이가 생기면 암이 발생하므로 두 대립유전자에 모두 돌연변이가 발생하여야 생기는 산발성 대장암보다 암이 쉽게 발생한다. 복제실수 유전자 돌연변이에 의하여 세포 내 유전자상 현미부수체 불안정성이 축적되고, 특히 암 억제, 발생과 관련된 세포성장조절, 세포자멸사, 세포 내 신호전달 등의 기능을 하는 유전자들이 영향을 받게 되면 유전체의 안정성이 붕괴되어 결국 암이 발생한다. 이러한 대표적인 유전자로는 제2형 TGFβ 수용체 유전자(*TGFβR II*), *IGFR II*가 있으며 유전성 비용종증 대장암의 약 90%에서 이 두 유전자의 돌연변이가 관찰된다⁸⁾. 유전성 비용종증 대장암 환자의 약 절반 정도에서만 복제실수 교정유전자의 돌연변이가 발견되므로 MMR 유전자 이외의 원인유전자를 찾기 위한 연구에서 *BAX* 유전자, *MED* 유전자 등이 제시되었으나 아직 그 연관성은 명확하지 않다⁹⁾.

2. 임상적 특성

유전성 비용종증 대장암에서는 유전성 용종 증후군과 달리 심한 대장 용종증을 동반하지 않는 경우가 일반적이다. 유전성 비용종증 대장암 환자에서 대장암의 평생이환율(life-accumulative risk)은 80-85% 정도이다¹⁰⁾. 산발성 대장암과 비교하여 비만복부 근위에 발생하는 경우가 보다 흔하고, 동시성 및 이시성 대장암의 발생 위험이 높다¹¹⁾. 조직학적 분화도가

나쁜 암종이 흔하여 저분화암, 점액암, 인환세포암, 수질암이 흔하다. 약 10% 정도에서는 심한 B 및 T 림프구의 종양 내 침윤 소견이 관찰되는데, 종양에 대한 면역학적 반응으로 생각되고 있다¹²⁾. 유전성 비용종증 대장암의 대장 선종은 산발성 선종에 비하여 비교적 크기가 크고, 용모성 선종이 많고, 고도의 이형성증을 동반하는 경우가 많다. 산발성 대장암의 경우 선종에서 대장암까지의 약 8-10년이 걸리는 데 비하여 유전성 비용종증 대장암의 선종에서는 약 3년 정도로 진행이 빠른 것으로 알려져 있다¹³⁾. 그러나 대장암과 달리 대장 선종은 비만복부 근위부에 흔하지 않고 전 대장에 고루 발생하는 것으로 알려져 있다. 편평 선종(flat adenoma)의 유전성 비용종증 대장암과의 관련성이 최근 연구되고 있으며 유전성 비용종증 대장암 환자의 50%까지 발견된다는 보고가 있다¹⁴⁾. 편평 선종은 일반 선종에 비하여 현미부수체 불안정성이 흔하고 고이형성증의 동반이 흔하며, 형태상 납작하고 작은 편이어서 대장내시경 검사에서 일반 선종에 비하여 잘 발견되지 않는다. 따라서 유전성 비용종증 대장암 환자에서 편평 선종이 의심되는 경우에는 메틸렌 블루 등 염색을 통한 대장내시경이 필요하다. 최근에는 증식성 용종(hyperplastic polyp)-거치상 선종(serrated adenoma)-선암 연속성에 의한 대장암 발생 경로가 제시되었고, 거치상 선종의 경우 현미부수체 불안정성이 40%까지 보고되고 있으나 유전성 비용종증 대장암에서 대장암 발생과의 관계는 아직 명확하지 않다¹⁵⁾. 유전성 비용종증 대장암은 분화가 나쁜 조직학적 특성에도 불구하고 산발성 대장암에 비하여 예후는 비교적 좋은 것으로 알려져 있는데, 그러한 이유로서 종양 내 림프구 침윤 등의 면역반응 등이 제시되었으나 아직 명확하지 않다^{16, 17)}.

유전성 비용종증 대장암에서는 대장암 이외에도 다양한 장

Table 1. Causative Genes and Clinical Characteristics of Hereditary Colorectal Cancer

	HNPCC	FAP	Peutz-Jegher	Juvenile polyposis	MAP
Inheritance	AD	AD	AD	AD	AR
Causative gene	<i>hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS1, hPMS2, hMLH3</i>	<i>APC</i>	<i>STK11 (LKB1)</i>	<i>SMAD4, BMPR1A</i>	<i>MUTYH</i> (<i>MutY</i> homologue)
Gene location	3p21, 2p22, 2p16, 2q31, 7p22, 5q11	5q21	19p13	18q21, 10q22	1p34
Frequency in all CRCs	2-3%	1%	<0.1%	<0.1%	-
Location of polyps	Large bowel	Large bowel	Small bowel	Large bowel	Large bowel
Frequency of polyps	20-40%	100%	>90%	>90%	>90%
Number of polyps	1-10	>100	10-100	50-200	3-100
Cancer risk	80%	100%	5-20%	30-50%	30-60%

Abbreviations: CRC, Colorectal cancer; HNPCC, hereditary nonpolyposis colorectal cancer; FAP, familial adenomatous polyposis; MAP, *MUTYH*-associated polyposis; AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive.

기에 종양 발생 위험이 증가하는 것이 알려져 있는데 이 중 자궁내막암이 가장 흔하다. 여성 환자의 경우 대장암의 평생이환율과 거의 비슷한 위험도를 가져 50-75%까지 발생하는 것으로 알려져 있으며, 평균 발생 연령도 대장암과 비슷한 40대 후반에 가장 흔하다. 이 외에 난소암, 소장암, 요관암, 신우암이 관련 암으로 잘 알려져 있고, 위암, 담도암, 췌장암, 뇌종양 등의 위험이 증가한다^{18, 19}. 특히 위암 발생은 서양의 경우 유전성 비용종증 가계의 위암 발생률이 일반 인구 발생률의 4배라고 보고하였고, 위암 발생이 흔한 우리나라의 경우도 2.1배로 보고된 바 있다²⁰.

유전성 비용종증 대장암에서 유전형-표현형 상관관계는 아직 많이 알려져 있지 않으나 *hMSH2* 유전자의 돌연변이가 있는 경우가 *hMLH1* 유전자의 돌연변이를 가진 경우에 비해 대장암 발생 연령이 늦고, 자궁내막암을 비롯한 대장 외 종양의 발생이 보다 흔하다고 보고되었다. 복제실수 교정유전자의 돌연변이가 발견되지 않은 경우가 직장암이 흔하고 대장 외 종양 발생이 드물며, 전체적으로 비교적 늦은 연령에 암이 발생하는 것으로 알려져 있다. *hMSH6* 유전자의 돌연변이가 있는 경우는 전체 유전성 비용종증 대장암의 약 10-22% 정도로 알려져 있는데, 대부분의 유전성 비용종증 대장암에 비하여 비특이적인 임상 소견을 보인다. 대장암의 발생률이 약 30% 정도로 낮고 좌측 대장에 보다 흔하게 발생하며, 종양은 현미부수체 불안정성이 낮은 경향을 보인다(MSI-Low). 암 발생 연령도 50대 후반에 늦게 발생하며, 자궁내막암의 위험이 높아 75-80% 정도이고 요관암, 신우암의 발생 위험이 보다 높다²¹. 유전성 비용종증 대장암 환자에서 *hMSH2*, *hMLH1* 유전자의 돌연변이가 발견되지 않거나 위와 같은 특성을 보이는 경우는 *hMSH6*

유전자에 대한 검사가 필요하다.

3. 진단, 치료

유전성 비용종증 대장암의 진단에는 정확한 가족력을 바탕으로 하는 가계도 분석이 가장 중요하다(Fig. 2). 특히 대장암이 일찍 발생하거나, 동시성 및 이시성 암이 있는 경우, 자궁내막암을 비롯한 관련 암의 가족력이 있는 경우에는 의심해보아야 한다. 유전성 비용종증 대장암의 진단기준은 이 질환에 대한 국제공동연구의 활성화를 위하여 1990년 유전성 비용종증 대장암 국제협력기구가 제시한 암스테르담 진단 기준이 사용되고 있다²². 그러나 1990년에 최초로 발표한 진단 기준은 너무 엄격하여 실제 유전자 이상이 있는 많은 환자들이 이 진단 기준을 만족하지 못하는 문제가 제기되었고, 현재는 1999년에 발표된 암스테르담 진단 기준Ⅱ와 수정된 암스테르담 진단 기준이 많이 사용되고 있다(Table 2)²³. 이러한 진단 기준은 절대적인 임상 진단 기준이라기 보다는 어떤 환자가 유전성으로 발생한 암을 가지고 있는지를 찾아내기 위한 기준으로 이해하여야 한다. 실제로 *hMLH1* 및 *hMSH2* 유전자 배선돌연변이를 가진 환자의 60%에서만이 가족력이 발견된다²⁴. 따라서 이러한 환자를 찾아내기 위하여 한국유전성종양등록소에서는 유전의심성 비용종증 대장암(suspected HNPCC) 진단 기준을 새로 정하여 국제공동연구를 수행하였다. 이 결과 암스테르담 진단 기준은 만족하지 못하지만 유전의심성 비용종증 대장암 진단 기준을 만족시키는 환자의 26%에서도 복제실수 교정유전자 배선돌연변이를 발견하였고, 유전의심성 비용종증 대장암에서도 유전자 검사가 필요함을 제시하였다^{25, 26}.

Table 2. Diagnosis of Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer

Amsterdam criteria II
1. At least three family members with HNPCC-related cancer*, one of whom is first-degree relative of the other two.
2. At least two generations with HNPCC-related cancer
3. At least one individual <50 y at diagnosis of HNPCC-related cancer.
Modified Amsterdam criteria
1. Two first-degree relatives with colorectal cancer involving two generations.
2. At least one case diagnosed before 55 y or
3. Two first-degree relatives with colorectal cancer and a third relative with endometrial cancer or another HNPCC-related cancer.

Abbreviations: HNPCC, Hereditary nonpolyposis colorectal cancer.
*HNPCC-related cancer: colorectal, endometrial, small bowel, ureter, renal pelvis

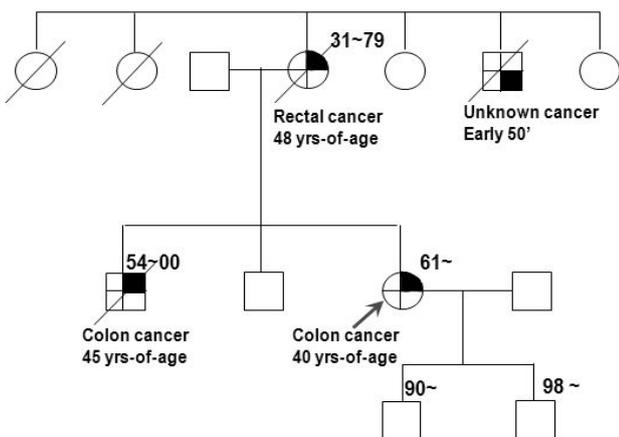


Fig. 2. Pedigree of a patient with hereditary nonpolyposis colorectal cancer.

유전성 비용종증 대장암의 치료는 수술적 절제로서 부분절제를 시행하게 되면 수술 후 이시성 대장암의 발생위험이 40-50% 정도이므로 최소한 아전결장절제술을 하는 것이 원칙이다. 아전결장절제술을 하는 경우는 대부분의 대장을 절제함으로써 이시성 대장암의 위험을 감소시키고, 직장은 보존함으로써 배변기능의 악화를 최소화하는 장점이 있다. 또한 부분절제술에 비하여 수술 후 매년 대장내시경을 시행할 필요가 없고 간단한 직장경 검사를 시행함으로써 충분하다. 그러나 아전결장절제술 후 직장암의 위험이 장기간 추적한 결과 약 10-15% 정도로 알려져 있어 이에 대한 검사는 반드시 필요하다⁴⁾. 유전성 비용종증 대장암에서 발생한 직장암의 경우에는 직장 절제를 포함한 대장전절제술 및 회장항문문합술이 필요하며, 국소진행성 직장암으로 발견된 경우 수술 전 항암방사선치료를 하는 것이 회장낭 기능 보존에 있어서도 수술 후 방사선치료에 비하여 유리하다. 복제실수 교정유전자의 배선돌연변이가 발견된 환자에서 예방적 대장절제술을 시행하는 것은 환자의 순응도 및 가계의 임상적 특성을 고려해야 하지만 아직까지 추천되지는 않는다.

대장암 외 유전성 비용종증 대장암 연관암의 치료 원칙은 산발성 암의 치료원칙과 크게 다르지 않다. 보다 중요한 점은 유전성 비용종증 대장암 수술 시 수술 전 검사를 통하여 연관 암의 유무를 정확하게 파악하고 발견되면 같이 치료하는 것이다. 특히 여자의 경우 자궁내막암 및 난소암의 위험도가 가장 크므로 더 이상 임신 및 출산 계획이 없다면 대장암 수술 시 예방적 자궁절제술 및 양측 난소절제술을 적극 고려하여야 하며, 예방적 자궁 및 난소절제술을 한 경우에서 그렇지 않은 경우에 비하여 사망률을 줄이는 것이 잘 알려져 있다.

유전성 비용종증 대장암은 산발성 대장암에 비하여 진단연령 및 병기 별로 비교하였을 때 예후가 더 나은 것으로 알려져 있다. 이러한 이유로는 면역반응을 비롯한 조직학적 특성과 분자생물학적으로 덜 침습적이라는 등의 가설이 있으나 아직 명확하지 않다. 수술 이후 보조적 항암치료 원칙은 산발성 암의 경우와 크게 다르지 않으나, MSI-H를 보이는 2-3기의 유전성 비용종증 대장암의 5-FU 항암치료 효과에 대하여는 아직 논란이 있다^{16, 17)}.

4. 유전자 검사

유전자 검사는 질병의 원인이 되는 복제실수 교정유전자의 돌연변이 유무를 확인함으로써 환자의 진단과 치료, 가족구성원의 관리에 매우 유용한 검사이므로, 암스테르담 진단기준을

만족하는 경우 반드시 검사를 받아야 한다. 밝혀진 복제실수 교정유전자 배선돌연변이의 90% 이상은 *hMSH2*과 *hMLH1* 유전자에서 발견되므로 유전자 검사는 우선 이 두 유전자에서 시행하며, 이 두 유전자에서 돌연변이가 나타나지 않고 임상적 특징이 *hMSH6* 유전자 돌연변이의 가능성이 있는 경우 *hMSH6* 유전자에 대하여 검사를 시행한다.

돌연변이는 유전자의 엑손 전 지역에서 발견되며, 발견되는 돌연변이의 종류는 염기의 결손, 치환, 삽입 등 점돌연변이가 가장 흔하며, 엑손 결손 등 비교적 큰 유전적 결손도 원인이 된다. 이 중 염기의 결손, 삽입으로 인한 truncation mutation이 중요한데, 이는 유전자 산물인 복제실수 교정단백질의 길이를 짧아지게 함으로써 단백질에 기능 이상을 가져오기 때문이다. 염기의 치환으로 인한 missense 돌연변이는 단백질 기능에의 영향이 미미한 것으로 생각되는데, 비교적 흔하게 발견되어 *hMLH1* 유전자 돌연변이의 약 30% 정도를 차지한다. 이러한 missense 돌연변이가 원인유전자가 되기 위해서는 분자생물학적 기능검사가 필요하며, 아직까지 이러한 돌연변이가 유전성 비용종증 대장암 발생에 어떠한 영향을 주는지는 불확실하다⁴⁾.

유전자 검사가 환자의 진단, 치료 및 환자의 가족관리에 대단히 유용한 수단이지만 시간과 비용이 많이 소요되므로 검사를 받아야 할 환자를 선택하는데 적당한 선별기준이 있어야 한다. 어떤 환자와 가족들에서 유전자 검사를 시행할 것인가? 앞서 기술한 바와 같이 암스테르담 진단기준을 만족시키는 환자의 경우에는 반드시 시행하며, 이 외에도 유전자 검사 대상을 선정하기 위하여 크게 2가지 방법이 사용된다. 현미부수체 불안정성 검사를 통하여 현미부수체 불안정성을 보이는 경우와 면역조직화학검사를 통하여 복제실수 교정단백질(MSH2, MLH1, MSH6)의 결손을 보이는 경우가 여기 해당된다. 현미부수체 불안정성은 유전성이 없는 산발성 대장암 조직에서는 10-15% 정도에서만 발견되지만 유전성 비용종증 대장암에서는 거의 대부분에서 발견되므로 유전성 비용종증 대장암이 의심되는 환자들 중 유전자 진단이 필요한 군을 선별하는 데에 사용할 수 있다²⁷⁾. 1998년 Boland 등은 인체 세포의 많은 현미부수체 중 대표적으로 5개를 선정하여 이를 현미부수체 불안정성 검사에 활용함으로써 유전성 비용종증 대장암을 효과적으로 진단할 수 있음을 제시하였다²⁸⁾. 흔히 베테스다 패널로 불리는 두 개의 쌍염기 현미부수체 BAT-25, BAT-26과 3개의 단염기 현미부수체인 D5S346, D2S123, D17S250이 현미부수체 불안정성 검사에 표준적으로 이용되고 있다. 현미

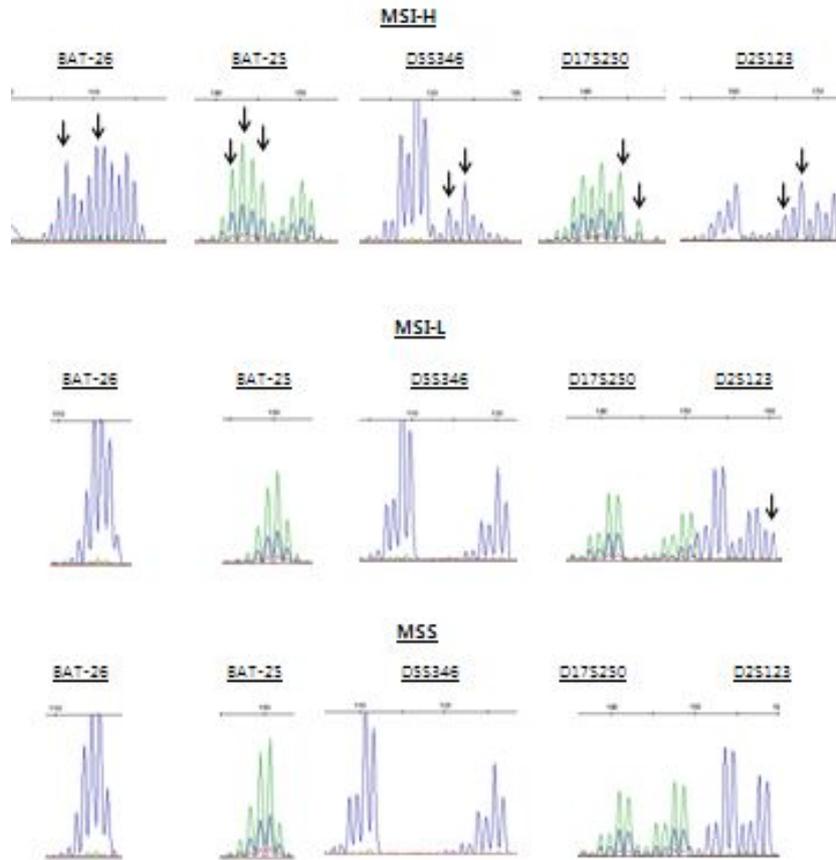


Fig. 3. Detection of microsatellite instability (MSI) with the use of PCR products analyzed in an automatic sequencer. Five markers are analyzed in the MSI testing: the mononucleotide repeat marker BAT25, BAT26 and the dinucleotide marker D5S346, D2S123, D17S250. The tumor is MSI-H when more than one marker is unstable (upper), MSI-L when only one marker is unstable (middle), and MSS if there is no marker with instability.

부수체 불안정성 검사의 결과는 베테스다 패널 중 2개 이상의 표지자에서 이상이 있는 군을 MSI-H (high), 하나의 표지자에서만 이상이 있는 군은 MSI-L (low), 모든 표지자에서 이상이 없는 군은 MSS (stable)로 나누어 보고하게 되어있고, 거의 모든 유전성 비용종증 대장암에서 MSI-H의 결과를 보인다(Fig. 3). MSI-L의 결과를 보이는 대장암의 경우에는 일부에서 *hMSH6* 유전자의 돌연변이와 관련된 것으로 알려져 있다. 어떤 대장암 환자에서 현미부수체 불안정성 검사를 시행할지를 정하는데 있어 현재까지는 2002년에 미국립암연구소에서 수정 발표한 수정 베테스다 지침이 가장 많이 사용되고 있다(Table 3). 복제실수 교정단백질에 대한 면역조직화학검사는 절제된 대장암 조직에 대하여 MSH2와 MLH1 단백질에 대한 항체를 이용하여 면역화학염색을 시행하고 단백질 염색이 되지 않는 소견이 있는 경우에 해당 유전자에 대하여 유전자 돌연변이 검사를 시행하게 된다(Fig. 4).

한국유전성종양등록소에서는 지금까지 등록된 유전성 비용종증 대장암 가계 및 유전의심성 비용종증 대장암 가계에 대한 유전자검사 결과를 이전의 보고들과 같이 보고한 바 있는데, 이에 따르면 53가족의 유전성 비용종증 대장암가계 중 22 가족(41.5%)에서 복제실수 교정유전자의 배선돌연변이(*hMLH1* 91%, *hMSH2* 4.5%, *hMSH6* 4.5%)가 발견되었으며 111가족의 유전의심성 비용종증 대장암가계 중 22가족(19.8%)에서 복제실수 교정유전자의 배선돌연변이가 발견되었다. 돌연변이가 발견된 44가족 중 11가족은 동일한 돌연변이(c.1757_1758insC)를 가지고 있었으며, 이들 가족에 대한 haplotype 분석 결과 이 돌연변이는 동일한 조상에서 기원한 founder mutation임을 확인할 수 있었다²⁹⁻³¹).

5. 환자 가족구성원에 대한 검진 프로그램

유전성 비용종증 대장암 가족과 환자를 찾는 가장 중요한 목

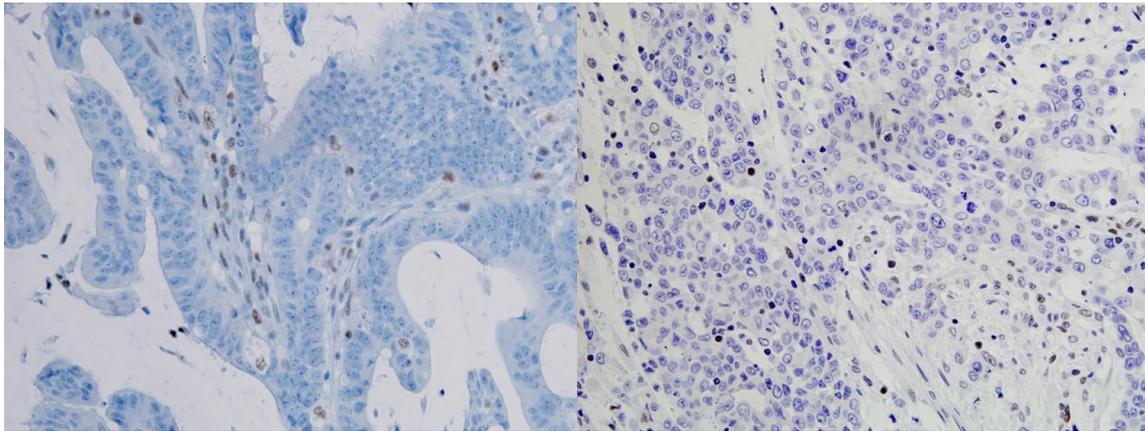


Fig. 4. hMLH1 and hMSH2 immunohistochemistry. hMLH1 and hMSH2 immunohistochemistry shows positive nuclear staining for the presence of hMLH1 protein within an inflammatory cell and the absence of protein within cancer cells ($\times 400$ magnification, left: hMLH1, right: hMSH2).

Table 3. The Revised Bethesda Guidelines for Testing Colorectal Cancers for Microsatellite Instability (MSI)

1. Patient with colorectal cancer diagnosed at < 50 y
2. Patient with metachronous or synchronous HNPCC-related cancers* regardless of age
3. Patient with colorectal cancer with the MSI-H histology† diagnosed at < 60
4. Colorectal cancer diagnosed in one or more first-degree relatives with an HNPCC-related cancers*, with one of the cancer being diagnosed at < 50 yr
5. Colorectal cancer diagnosed in two or more first- or second-degree relatives with HNPCC-related cancers* regardless of age

Abbreviations: HNPCC, Hereditary nonpolyposis colorectal cancer.

*HNPCC-related cancer: colorectal, endometrial, small bowel, renal pelvis/ureter, stomach, ovarian, pancreas, biliary, glioblastoma, keratoacanthoma

†Tumor-infiltrating lymphocytes, Crohn's-like reaction, mucinous/signet ring cell/medullary tumor

적 중 하나는 이 질환에 이환된 가족 구성원에 대하여 고위험 구성원을 미리 발견하고, 정기검진을 통한 질병의 예방 및 조기 검진을 가능하게 하고자 함이다. 유전성 비용종증 대장암으로 이환된 가계의 가족구성원에 대한 임상관리지침은 복제실수 교정유전자 배선돌연변이 유무에 따라 달라진다. 가계 내 원인 유전자 돌연변이가 유전자 검사를 통하여 밝혀진 경우에는 가족 구성원에 대하여 유전자 검사를 실시하여 누가 같은 배선돌연변이를 가지고 있는지를 찾는 것이 우선이다. 결과에 따라 배선돌연변이를 가지고 있는 가족구성원에 대하여는 대장내시경, 산부인과적 검진, 위내시경, 초음파 검사 등을 통하여 유전성 비용종증 대장암 관련 암에 대한 정기검진이 필요하다. 아직 정확한 검사 방법, 시작 연령, 검사 간격에 대하여는 논란이 있으나 대장내시경의 경우 최소 3년 간격 이내로 시행하여야 대

장암 발생 및 사망을 줄일 수 있다는 것이 잘 알려져 있다⁴⁾. 대개 시작시기는 대장내시경의 경우 20-25세, 다른 관련 암의 경우 30-35세부터 시작하나 가족 내에 그 이전 연령에 발생한 환자가 있는 경우에는 가장 빠른 진단 시 연령보다 5년 먼저 검사를 시작하는 것을 원칙으로 한다. 유전성 비용종증 대장암의 경우 약 50-60%만이 원인유전자 배선돌연변이가 발견되므로, 발견되지 않은 가족의 경우에는 전체 가족구성원에 대하여 같은 원칙으로 정기 검진을 시행하는 것이 바람직하다.

가족성 용종증

가족성 용종증은 유전성 용종 증후군의 가장 대표적인 것으로서 선종성 용종이 전 대장에 걸쳐 100개 이상 있을 때 진단할 수 있다. 상염색체 우성으로 유전하며 신생아 8,000-10,000명 당 1명 정도의 빈도로 발생하는 것으로 알려져 있다³²⁾. 전체 대장암 중 가족성 용종증에서 발생한 대장암이 차지하는 비율은 예전에는 약 1% 정도로 보고되었으나 유전성 질환에 대해 많이 연구되고 가계구성원에 대한 선별검사 및 예방적 수술이 보편화되면서, 국가적 등록사업을 통한 가족성 용종증에 대한 관리가 잘 되는 국가의 경우 0.05-0.07%까지 낮아진 것으로 보고되고 있다³³⁾. 환자의 70-80%에서는 가족성 용종증의 가족력이 있지만 약 20-30%에서는 가족력이 없이 당대의 돌연변이 형태로 나타난다²⁾. 이 질환도 유전성 비용종증 대장암과 마찬가지로 유전자의 배아돌연변이로 인하여 모든 세포 성장과정의 조절에 이상이 발생하여 생기는 질환이므로, 대장 외 여러 장기에 종양을 포함한 다양한 병변을 동반하여 나타낼 수 있는 질환이다.

1. 유전적 특성

1987년 보드머 등에 의해서 가족성 용종증에 관여하는 유전자가 5번 염색체의 장완(5q 21-22부위)에 위치하는 것이 밝혀졌으며, 1991년 이 부위에서 발견된 몇 개의 종양억제유전자 중에서 가족성 용종증의 원인이 되는 유전자인 APC 유전자가 밝혀졌다³⁴⁾. APC 유전자는 15개의 엑손으로 구성되어 있으며 총 2,843개의 아미노산으로 이루어진 APC 단백질을 생성한다. APC 단백질은 다양한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며 정확한 작용기전은 알려져 있지 않지만 초과리의 실험으로부터 밝혀진 베타카테닌 경로가 가장 잘 알려져 있다. 정상적인 APC 단백질은 세포들 사이의 부착에 관여하는 단백질인 베타카테닌과 결합하여 베타카테닌을 분해함으로써, 세포 사이의 신호전달에 관여하고 결과적으로 세포의 성장조절에 영향을 미친다. 정상적으로 APC 단백질이 생성되지 않으면 세포 내 베타카테닌의 분해가 이루어지지 않아 베타카테닌이 세포 내에 축적되어 세포분열 및 성장을 자극하게 된다. 가족성 용종증은 APC 유전자의 배선돌연변이에 의해 생성된 비정상 단백질을 의해 발생한다.

APC 유전자는 종양억제유전자의 일종이므로 쌍으로 된 유전자중 1개에서만 돌연변이가 발생해도 세포를 형질 변환시키는 암유전자와는 달리 2개에서 모두 돌연변이가 발생하여 정상역할을 하는 단백질의 생성이 되지 않아 암을 일으킨다. 대부분의 산발성 대장암의 발생에 있어서도 종양억제유전자인 APC의 돌연변이가 암 발생 초기에 생기는 것이 잘 알려져 있는데, 가족성 용종증의 발암기전에서도 APC 유전자의 역할이 산발성 대장암에서와 다르지는 않다. 다만 가족성 용종증에서는 출생 시 쌍으로 된 대립유전자중 한 개가 이미 결손된 형태이므로 나머지 한 개에서 돌연변이로 발생하여 모두 결손될 가능성이 일반인보다 훨씬 높을 뿐이다. 현재까지 약 500여 종류의 APC 배선돌연변이가 발견되었는데 APC 유전자의 5' 쪽 1/2에서 대부분의 배선돌연변이가 발견되고 있으며, 특히 엑손 15번의 코돈 1,000번과 1,600번 사이 구간은 전체 APC 배선돌연변이의 60%가 위치하는 돌연변이 밀집구역(mutation cluster region)으로 알려져 있다³⁵⁾. APC 유전자의 전형적인 돌연변이는 염기 쌍의 결손, 치환으로 인한 점돌연변이로써, 이들의 약 95%는 APC 단백질의 길이를 짧게 하는 특징을 가진다.

2. 임상적 특성

가족성 용종증에 이환된 환자는 주로 10대 초반을 전후하여 용종이 발생하는데 대장에 선종이 생기는 연령의 중앙치는 17세(범위: 5-38세)이고, 대장암의 발생률은 20세에 0.5%, 25세에 4%, 30세에 13%, 35세에 23%, 40세에 37%로 증가하며, 그 이후로도 연령에 따라 지속적인 증가 추세를 보인다. 선종의 선암으로의 진행은 가족성 용종증의 경우가 산발성 용종과 크게 다르지 않으나, 가족성 용종증에서는 수백, 수천 개의 용종이 발생하므로 대장암 발생의 위험도는 결국 거의 100%에 이르게 된다. 치료하지 않은 가족성 용종증 환자의 자연경과를 보면 선종증의 발생은 평균 17-25세, 증상발현은 33-34세, 선종증의 진단은 35-36세, 대장암의 진단은 39-40세이고 평균 42-45세에 대장암으로 사망한다³⁶⁾.

가족성 용종증에서 나타날 수 있는 대장 외 병변은 선천성 기형, 양성 종양, 악성 종양 등 아주 다양하다(Table 4). 양성 병변은 피부에 생기는 표피양낭종, 치아 이상, 눈에 나타나는 망막색소상피 선천성 비후(congenital hyperplasia of the retinal pigment epithelium, CHRPE) 등이 있다. 가족성 용종증에 동반되어 나타나는 종양성 병변으로는 안면과 긴 관상골에 주로 발생하는 골종양, 간모세포종, 담관암, 갑상선 유두암, 부신피질 선종, 중추신경계의 수질모세포종 등의 위험성이 증가하는 것이 잘 알려져 있다. 임상적으로 특히 중요한 대장 외 병변은 상부위장관 종양과 유건종(desmoids tumor)이다(Fig. 5). 예전에는 가족성 용종증 환자의 사망원인은 대부분 대장암이었다. 하지만 최근 들어 가족성 용종증 환자 및 가족

Table 4. Extracolonic Manifestations in Familial Adenomatous Polyposis

Involved organ	Manifestation	Frequency
Upper GI tract	Fundic gland polyp	40-70%
	Duodenal adenoma	60-90%
	Duodenal cancer	5-10%
Connective tissue	Desmoid tumor	5-15%
	Osteoma	60-80%
	Epidermoid cyst	40-60%
Eye, teeth	Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium	70-80%
	Impacted teeth	10-30%
	Supernumerary teeth	
Tumor	Papillary thyroid cancer	<2%
	Pancreatic cancer	
	Hepatoblastoma	
	Tumors of the central nerve system	

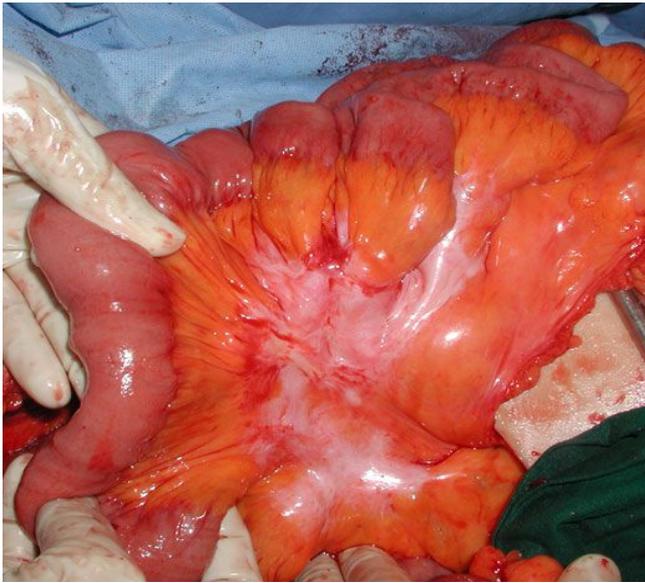


Fig. 5. Desmoid tumor of the small bowel mesentery in a patient with familial adenomatous polyposis.

구성원에 대한 조기 발견 및 예방적 대장절제술이 증가함으로써 예방적 대장절제술을 받은 환자에서 발생하는 유건종과 십이지장암이 주요 사망원인이 되고 있다³⁷⁾.

상부위장관 종양 중 가장 흔한 것은 소장 선종으로 가족성 용종증의 90% 정도에서 발생한다³⁸⁾. 십이지장에 가장 많이 발생하나 전 소장에서 발생할 수 있고 십이지장암의 위험도는 약 5% 정도이다. 십이지장 선종은 대개 대장 용종증 발생보다 10-15년 후에 발생하는 것으로 알려져 있고 십이지장암이 발생하는 경우 평균 진단 시 연령도 50세 전후로 대장암에 비하여 늦다. 십이지장 선종은 크기, 개수, 용모성 선종 여부, 이형성증 정도에 따라 십이지장암 발생 위험도가 다른 것으로 알려져 있는데, 슈피겔만 등은 위험도를 나누어 분석하고 0-2기의 경우 십이지장암 발생이 없으나 3기의 경우 2%, 특히 4기의 경우 십이지장암 발생이 36%에 달하는 것으로 보고하였다 (Table 5)³⁹⁾.

위 기저부 용종증(fundic gland polyps)은 가족성 용종증의 약 50%에서 발생하는데, 암 발생 위험은 매우 낮은 것으로 알려져 있다. 드물게 위 선종 및 이형성에 따른 선암으로의 진행이 있는 것으로 보고되고 있으며, 서양과 달리 특징적으로 우리나라와 일본의 경우 가족성 용종증에서 위암 발생의 위험이 증가하는 것이 알려져 있다²⁾.

유건종은 근섬유모세포가 증식하여 발생하는데 전이가 없으나 국소침윤이 심한 것이 특징이다. 산발성 유건종의 경우 팔다리나 복벽에 흔하고 수술적 절제가 가능한 경우가 많으나, 가

Table 5. Spigelman Scoring System for Duodenal Adenomas

Points allocated	No. of polyps	Size of polyps (mm)	Histology	Dysplasia
1	1-4	1-4	Tubular	Mild
2	5-20	5-10	Tubulovillous	Moderate
3	>20	>10	Villous	Severe

Spigelman stage: 0: total points 0, I: 1-4, II: 5-6, III: 7-8, VI: 9-12

족성 대장암 환자의 유건종은 소장 장간막을 비롯한 복강 내 발생이 많아 치료가 매우 어렵다. 가족성 용종증의 5-15%에서 발생하며 유건종이 발생한 경우 이로 인한 사망률은 10-50%에 달하는 것으로 보고되고 있다⁴⁰⁾.

3. 치료

가족성 용종증에 대한 치료는 대장절제술이다. 조기에 예방적인 대장절제술을 시행하지 않으면 악성화되어 100% 대장암으로 진행된다. 따라서 대장암 발생의 위험 때문에 늦어도 25세 이전에는 반드시 수술을 해주는 것이 원칙이다. 증상이 없는 5 mm 이하의 비교적 작은 용종을 가진 환자들에서는 대개 20세 경에 수술하지만, 증상이 있거나 심한 용종증(1,000개 이상의 용종 개수, 20개 이상의 직장 용종, 1 cm 이상의 큰 용종이 많은 경우, 이형성증이 동반되는 경우)을 보이는 경우에는 나이에 관계없이 바로 수술하는 것이 원칙이다²⁾. 수술 방법은 여러 가지가 있지만 대장전절제술 및 항문관점막 절제 후 회장저장낭을 만들어 항문에 문합해 주는 방법이 선호된다. 직장을 남기고 전결장절제술 및 회장직장문합술을 하는 경우가 있는데, 일부 환자에서만이 적응되며 장간막 유건종으로 회장낭-항문문합술이 불가능하거나, 항문 기능의 저하가 심한 경우 등이 이에 해당한다. 회장낭-항문문합술에는 자동문합기를 이용한 이중문합술이나 용수문합 두 가지의 방법이 있는데, 하부직장의 심한 용종증이 아니면 대개 이중문합술이 가능하다. 이 경우 직장항문 경계부위의 용종 발생에 대하여 수술 후 정기적인 수지검사가 중요하다.

가족성 용종증에서 발생하는 십이지장 선종에 대한 정확한 치료방침은 아직 없으나, 일단 침습성 십이지장암이 발생하면 그 예후는 매우 좋지 않으므로 고이형성을 동반한 십이지장 선종의 치료가 매우 중요하다. 저이형성을 동반하는 십이지장 선종의 경우 정기적인 내시경 및 생검으로 특별한 치료 없이 경과를 관찰할 수 있으나, 고이형성을 보이는 경우에는 적극적인 제거가 필요하다. 내시경적 점막절제술이나 십이지장 절개 후 용

중 절제를 하는 경우 비교적 낮은 위험성으로 용종을 제거할 수 있지만, 재발이 흔하고 십이지장 팽대부와 가까운 경우 시행하기 어려운 단점이 있다. 십이지장 절제술은 수술 후 합병증의 위험이 높으므로 다른 방법으로 제거가 불가능한 고이형성 십이지장 선종 또는 십이지장암의 경우에만 시행한다.

4. 유전자 검사

증상발현 전 조기진단이 가능하게 된 것은 가족성 용종증의 원인 유전자인 APC 유전자가 밝혀진 이후이다. 현재 가족성 용종증 환자에서 유전자 검사를 하면 약 60-80% 정도에서 APC 배선돌연변이가 발견된다. 유전자 검사에 사용되는 방법으로는 연관분석에 의한 진단, 염기서열 결정을 통한 진단, 단백질 검사를 통한 진단 등이 있다. APC 유전자는 지금까지 밝혀진 유전자 중 가장 큰 것 중의 하나여서 전체 유전자의 염기서열을 결정하는 것은 많은 시간이 소요되므로 protein truncation test, single-strand conformational polymorphism (SSCP), denaturing high performance liquid chromatography (DHPLC) 등의 방법을 시행하여 APC 유전자에서 돌연변이가 존재하는 부위를 먼저 찾고, 그 부위의 염기서열을 분석함으로써 돌연변이를 확인하는 방법을 사용한다. 우리나라에서는 2005년 김 등이 가족성 용종증 83 가계에서 단일쇄 형태구조 다형성분석과 절단단백검사, 염기서열분석을 통하여 59 가계(71%)에서 APC 유전자 돌연변이를 발견하여 보고한 바 있다^{41, 42}.

포이츠-예거 증후군

포이츠-예거 증후군은 상염색체 우성 유전을 하는 질환으로 위장관에 과오종을 형성하고 피부점막부에 색소 침착이 특징적인 질환이다. 빈도는 가족성 용종증이나 유전성 비용종증 대장암에 비해 훨씬 드물어 인구 20만 명당 1명 정도로 알려져 있다. 과오종은 소장(78%), 위(38%)와 대장(20-40%)에도 발생한다. 드물게 비강, 기관지, 요로계 등에서도 과오종이 유발된다. 과오종 자체가 악성종양으로 발전하는 경우는 흔하지 않으나, 드물게 선종성 변화 및 선암으로의 진행이 있는 것으로 알려져 있고 이 질환을 가진 가족에서 대장암이 다발하는 증례들이 보고되어 있다. 또한, 대장암 외에도 위암, 유방암, 자궁경부암, 난소암, 고환암 및 췌장암 등이 호발한다².

염색체 19p13.3에 위치하는 *STK11* 유전자의 배선돌연변

이가 포이츠-예거 증후군의 원인유전자로 발견되었는데, 전체 환자의 약 50%에서 발견된다. 우리나라에서는 2000년 윤 등이 10명의 포이츠-예거 환자들 중 5예에서 *STK11* 유전자의 배선돌연변이를 발견하여 보고한 바 있다⁴³. 이러한 포이츠-예거 증후군 환자들에 대한 치료로써 예방적 장 절제는 권유되지 않으며, 암 발생 시 통상적인 대장 절제를 시행하고 과오종에 대해서는 증상과 크기에 따라 수술적 절제 또는 내시경 절제를 시행한다.

유년기 용종증

산발성으로 발생하는 유년기 용종(juvenile polyp)은 소아의 약 2%에서 발견되는 비교적 흔한 질환인데 반하여, 상염색체 우성 유전을 하는 유년기 용종증(juvenile polyposis)은 이와는 다른 매우 드문 유전성 질환이다. 5개 이상의 유년기 용종이 위장관에 발생하거나, 그 이하의 유년기 용종이 있으면서 유년기 용종의 가족력이 있는 경우에 유년기 용종증으로 진단한다. 이 질환은 포이츠-예거 증후군과 마찬가지로 위장관에 과오종을 가지며 악성으로 전환을 하지는 않는 것으로 알려져 왔으나 최근에는 일부 용종은 선종성 양상을 갖고 악성으로 진행할 수 있음이 보고되었다. 수술적 치료법은 용종의 개수가 수십 개 이상일 때는 가족성 용종증과 마찬가지로 아전결장절제술 또는 대장전절제술 및 회장낭항문문합술을 시행하고 용종의 수가 적을 때는 내시경 용종절제술을 할 수 있다.

이 질환의 원인 유전자인 *SMAD4*는 18q에 위치하며 종양 억제유전자로 알려진 DCC와 매우 근접한 위치에 존재한다. *SMAD4*는 TGF- β 의 세포 내 신호전달체계에 관여하는데, *SMAD4* 유전자의 돌연변이가 발생하면 TGF- β 신호전달체에서 *SMAD4* 단백질의 동중 삼합체(homotrimer) 형성이 이루어지지 않아 핵 내 세포성장억제 신호가 저해된다. *SMAD4* 유전자의 체성돌연변이는 췌장암에서 50%, 대장암에서 15%정도로 나타나, 유년기 용종증에서 흔히 발견되는 췌장암 및 대장암의 생성에 중요한 역할을 할 것으로 여겨진다.

SMAD4 유전자 돌연변이가 없는 4명의 환자들에서 *BMPRIA* 유전자의 돌연변이가 관찰되어 유년기 용종증의 원인유전자로 *SMAD4* 유전자 외에 *BMPRIA* 유전자가 관여함을 알 수 있다. 우리나라 유년기 용종증 환자들의 유전자 검사 결과, 유년기 용종증 환자 4명 중 3예에서는 *DPC4* 유전자의 배선돌연변이, 1예는 *BMPRIA* 유전자의 배선돌연변이가 발견되었다^{44, 45}.

MYH 연관 용종증

2002년 알-타산 등은 다발성 대장 선종과 암종이 형제, 자매 사이에 집중된 영국인 가계를 연구하였는데, 이 가계의 구성원들의 APC 유전자검사상 배선돌연변이는 없으나 다만 구아닌-사이토신 염기 쌍이 티민-아데닌 염기 쌍으로 변환된 체성돌연변이가 존재하는 것을 발견하였다. 이 결과를 토대로 염기절제교정 유전자(base excision repair, BER)의 하나인 MYH 유전자의 배선돌연변이가 대장 선종과 대장암 발생에 관계함을 최초로 보고하였다⁴⁶⁾. 염기절제 교정유전자는 체내에서 산화성 DNA 손상 시 발생하는 8-옥소 구아닌이 사이토신 대신 아데닌과 결합하는 결합 오류를 방지 또는 교정하는 작용을 하는 유전자로 생체 내에는 OGG1, MYH, MTH1의 세가지 유전자가 있다. 이 중 MYH 유전자는 아데닌과 잘못 결합되어 있는 옥소 구아닌을 사이토신과 결합하도록 교정하는 역할을 한다.

이러한 MYH 연관 용종증은 유전성 대장암 중 최초로 상염색체 열성으로 유전되는 것이 밝혀졌다. 임상적 특징은 다발성 대장 용종이 발생되고 대장암의 발생위험도가 높으며, 십이지장 선종도 흔한 것으로 알려져 있다. 이들에서의 선종과 암종의 분자생물학적 특성은 K-ras 유전자 돌연변이가 빈번하고 p53 돌연변이는 드물게 발견되나 현미부수체 불안정성은 없는 것으로 알려져 있다. 우리나라에서도 Kim 등이 46명의 10-99개의 대장 선종을 가진 대장 용종증 환자 중 2명(4.3%)에서 MYH 유전자의 biallelic mutation을 발견하여 보고한 바 있다⁴⁷⁾.

유전성종양등록소의 역할

유전성 종양 가족들에 대한 정기적인 검진의 1차적인 책임은 그 가족에게 최초로 종양에 이환된 환자를 발견한 담당의사에게 있다. 담당의사는 유전성종양에 이환된 가족들에게 특정 종양의 유전적 성향에 대해 설명하고 정기적인 검진의 필요성에 대해서 교육시킬 의무를 가진다. 그러나 이러한 유전성 종양에 대한 교육 및 가족 구성원들에 대한 정기적인 검진의 시행은 실제로 많은 시간과 노력을 필요로 하기 때문에 담당의사 혼자만으로 감당하기 어려운 경우가 많다. 따라서 유전성 암 환자와 그 가족을 전체적으로 파악하고 이러한 여러 과정을 체계적으로 진행하기 위하여 유전성 종양 등록소가 필요하다⁴⁸⁾. 유전성

종양 등록소를 설치하여 운영하는 목적은 다음과 같다.

- 1) 유전성 종양에 이환된 가계의 가족 구성원을 파악한다.
- 2) 환자 및 가족구성원에 대한 정기 검진을 관리한다.
- 3) 담당의사에게 유전성 종양에 관련된 진단, 치료 및 검진 방법 등에 대한 지식 및 정보를 제공한다.
- 4) 유전적 상담을 시행하며 필요한 경우 환자를 그 지역의 전문 기관에서 치료받을 수 있도록 한다.
- 5) 유전성 종양의 의학적 연구를 위한 자료를 수집한다.

유전성종양등록소에서는 위와 같이 유전성 종양에 이환된 환자 및 그 가족 구성원의 인적 사항을 수집하고 가계도를 작성하여 종양에 이환될 가능성이 높은 고위험군에 속하는 사람들을 선별하고, 이들의 검진결과, 진단명, 치료결과 등을 수집하여 보관한다. 또 수집된 자료는 실제 환자를 진료하는 담당의사에게 제공되어 유전성 종양에 걸릴 위험성이 높은 가족구성원에 대한 정기적인 검진이 이루어질 수 있도록 한다. 즉, 유전성 종양등록소의 주된 목적은 유전성종양에 이환되더라도 이를 조기에 발견하고 이에 따른 적절한 치료를 통해 완치될 수 있도록 하는데 있다.

국문초록

대장암은 우리나라에서 가장 급격하게 발생이 증가하는 암종의 하나로 유전성 대장암은 전체 대장암의 5-15%를 차지한다. 유전성 대장암은 크게 유전성 비용종증 대장암과 유전성 용종 증후군에서 발생하는 대장암으로 나눌 수 있고, 유전성 용종 증후군에는 가족성 용종증, 포이즈-예거 증후군, 유년기 용종증, MYH 연관 용종증 등이 이에 해당한다. 유전성 대장암은 원인 유전자의 배선돌연변이에 기인하므로 산발성 대장암에 비하여 암이 조기 발생하고, 동시성 및 이시성 암이 흔하며, 대장 이외의 장기에 종양을 비롯한 질병을 일으키는 특징이 있다. 유전성 대장암은 환자뿐 아니라 가족구성원에 대한 유전자 검사, 유전 상담, 조기 진단을 위한 정기 검진이 매우 중요하며, 이러한 환자 및 가족구성원의 효율적 관리를 위한 유전성종양 등록소의 역할이 중요하다. 본 논문에서는 유전성 대장암에 해당하는 질환들의 임상적/유전적 특성, 치료, 유전자 검사 및 정기검진 프로그램에 대하여 고찰하고자 한다.

참고문헌

- 1) Won YJ, Sung J, Jung KW, Kong HJ, Park S, Shin HR, et

- al. National Cancer Incidence in Korea, 2003–2005. *Cancer Res Treat* 2009;41:122–31.
- 2) Park JK. COLOPROCTOLOGY. 3rd ed. Seoul: Ilchokak, Inc.; 2006.
 - 3) Burt RW, Peterson GM. Familial colorectal cancer: diagnosis and management. In: Young GP, Roger P, Leven B, eds. *Prevention and Early Detection of Colorectal Cancer*. London: WB Saunders; 1996. p. 171–94.
 - 4) Rusin LC, Galandiuk S. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer. In: Wolff BG, Fleshman JW, Beck DE, editors. *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. 1st ed. New York: Springer; 2007. p. 525–42.
 - 5) Mitchell J, Farrington S, Dunlop M, Campbell H. Mismatch repair genes hMLHI and hMSH2 and colorectal cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2002; 156:885–902.
 - 6) Ionov Y, Punado MA, Malkosyan S, Shibata D, Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 1993;363:558–61.
 - 7) Gordon PH. Malignant neoplasms of the colon. In: Gordon PH, Nivatvongs S, editors. *Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and Anus*. 3rd ed. New York: Informa Healthcare USA, Inc.; 2006. p. 489–644.
 - 8) Parsons R, Myeroff L, Liu B, Willson JK, Markowitz SD, Kinzler KW, et al. Microsatellite instability and mutations of the transforming growth factor β type II receptor gene in colorectal cancer. *Cancer Res* 1995; 55:5548–50.
 - 9) Calin G, Gofa R, Tibiletti M, Herlea V, Becheanu G, Cavazzini L, et al. Genetic progression in microsatellite instability high (MSI-H) colon cancers correlates with clinico-pathological parameters: A study of the TGF β RII, BAX, hMSH3, hMSH6, IGFIIR, and BLM genes. *Int J Cancer* 2000;89:230–5.
 - 10) Chung D, Rustgi A. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med* 2003;138:560–70.
 - 11) Muller A, Fishel R. Mismatch repair and the hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome (HNPCC). *Cancer Invest* 2002;20:102–9.
 - 12) Jass JR. Pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Ann NY Acad Sci* 2000;910:62–73.
 - 13) Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy: The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;329:1977–81.
 - 14) Olschwang S, Slezak P, Roze M, Jaramillo E, Nakano H, Koizumi K, et al. Somatic acquired genetic alterations in flat colorectal neoplasias. *Int J Cancer* 1998;77: 366–9.
 - 15) Makinen MJ, George SMC, Jemvall P, Mäkelä J, Vihko P, Karttunen TJ. Colorectal carcinoma associated with serrated adenoma—prevalence, histological features, and prognosis. *J Pathol* 2001;193:286–94.
 - 16) Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, et al. Tumor microsatellite–instability status as a predictor of benefit from fluorouracil–based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349:247–57.
 - 17) Elsaleh H, Joseph D, Grieu F, Zeps N, Spry N, Iacopetta B. Association of tumour site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Lancet* 2000;355:1745–50.
 - 18) Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Nyström-Lahti M, Järvinen HJ. Lifetime risk of different cancers in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 1995;64:430–3.
 - 19) Park JG, Kim DW, Hong CW, Nam BH, Shin YK, Hong SH, et al. Germline mutations of mismatch repair genes in hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients with small bowel cancer – InSiGHT Collaborative Study. *Clin Cancer Res* 2006;12:3389–93.
 - 20) Park YJ, Shin KH, Park JG. Risk of gastric cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Korea. *Clin Cancer Res* 2000;6:2994–8.
 - 21) Wagner A, Hendricks Y, Meijers–Heyboer EJ, de Leeuw WJ, Morreau H, Hofstra R, et al. Atypical HNPCC owing to MSH6 germline mutations: analysis of a large Dutch pedigree. *J Med Genet* 2001;58:318–22.
 - 22) Vasen HFA, Mecklin J–P, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (ICG–HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991;34:424–5.
 - 23) Vasen HFA, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453–6.
 - 24) Schwartz RA, Torre DP. The Muir–Torre syndrome: 25 year retrospect. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:90–104.
 - 25) Park JG, Vasen HF, Park KJ, Peltomaki P, Ponz de Leon M, Rodriguez–Bigas MA, et al. Suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer: International Collaborative Group on Hereditary Non–Polyposis Colorectal Cancer (ICG–HNPCC) criteria and results of genetic diagnosis. *Dis Colon Rectum* 1999;42:710–5.
 - 26) Park JG, Vasen HFA, Park YJ, Park KJ, Peltomaki P, de Leon MP, et al. Suspected HNPCC and Amsterdam

- criteria II: evaluation of mutation detection rate, an international collaborative study. *Int J Colorectal Dis* 2002;17:109-14.
- 27) Peltomaki P, Lothe RA, Aaltonen LA, Pylkkänen L, Nyström-Lahti M, Seruca R, et al. Microsatellite instability is associated with tumors that characterize the hereditary non-polyposis colorectal carcinoma syndrome. *Cancer Res* 1993;53:5853-5.
 - 28) Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58:5248-57.
 - 29) Shin KH, Shin JH, Kim JH, Park JG. Mutational analysis of promoters of mismatch repair genes hMSH2 and hMLH1 in hereditary nonpolyposis colorectal cancer and early onset colorectal cancer patients: identification of three novel germ-line mutations in promoter of the hMSH2 gene. *Cancer Res* 2002;62:38-42.
 - 30) Shin YK, Heo SC, Shin JH, Hong SH, Ku JL, Yoo BC, et al. Germline mutations in MLH1, MSH2 and MSH6 in Korean hereditary non-polyposis colorectal cancer families. *Human Mut* 2004;24:351.
 - 31) Shin KH, Ku JL, Park JG. Germline mutations in a polycytosine repeat of the hMSH6 gene in Korean hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Hum Genet* 1999;44:18-21.
 - 32) Park JG, Han HJ, Won YJ, et al. Familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Korea. In: Baba S, editor. *New Strategies for Treatment of Hereditary Colorectal Cancer*. Tokyo: Churchill Livingstone; 1996.
 - 33) Bulow S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut* 2003;52:742-6.
 - 34) Bodmer WF, Bailey CJ, Bodmer J, Bernstein I, Nielsen FC. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature* 1987;328:614-6.
 - 35) Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinimann K, Fidalgo P, Phillips RK, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med* 2003;348:791-9.
 - 36) Bussey HJ. Familial Polyposis Coli. *Family Studies, Histopathology, Differential Diagnosis and Results of Treatment*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1975.
 - 37) Belchez LA, Berk T, Bapat BV. Changing cause of mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1996;39:387-7.
 - 38) Heiskanen I, Kellokumpu I, Jarvinen H. Management of duodenal adenomas in 98 patients with familial adenomatous polyposis. *Endoscopy* 1999;31:412-6.
 - 39) Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RKS. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut* 2002;50:636-41.
 - 40) Clark SK, Phillips RKS. Desmoids in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1996;83:1494-1504.
 - 41) Won YJ, Park KJ, Kwon HJ, Lee JH, Kim JH, Kim YJ, et al. Germline mutations of the APC gene in Korean familial adenomatous polyposis patients. *J Hum Genet* 1999;44:103-8.
 - 42) Kim DW, Kim IJ, Kang HC, Park HW, Shin Y, Park JH, et al. Mutation spectrum of the APC gene in 83 Korean FAP families. *Hum Mutat* 2005;26:281.
 - 43) Choi HS, Park YJ, Park JG, Yoon KA, Ku JL, Kim NK, et al. Clinical characteristics of Peutz-Jeghers syndrome in Korean polyposis patients. *Int J Colorectal Dis* 2000;15:35-8.
 - 44) Kim IJ, Ku JL, Yoon KA, Heo SC, Jeong SY, Choi HS, et al. Germline mutation of the dpc4 gene in Korean juvenile polyposis patients. *Int J Cancer* 2000;86:529-32.
 - 45) Kim IJ, Park JH, Kang HC, Kim KH, Kim JH, Ku JL, et al. Identification of a novel BMPRI1A germline mutation in a Korean juvenile polyposis patient without SMAD4 mutation. *Clin Genet* 2003;63:126-30.
 - 46) Al-Tassan, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C→T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002;30:227-32.
 - 47) Kim DW, Kim IJ, Kang HC, Jang SG, Kim K, Yoon HJ, et al. Germline mutations of the MYH gene in Korean patients with multiple colorectal adenomas. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1173-8.
 - 48) Jeong SY. Hereditary cancer and genetic counseling. *J Genet Med* 2007;15:15-21.